



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105367445 A

(43) 申请公布日 2016. 03. 02

(21) 申请号 201510328800. 0

C09K 11/06(2006. 01)

(22) 申请日 2015. 06. 15

A61P 35/00(2006. 01)

(71) 申请人 齐鲁工业大学

地址 250353 山东省济南市长清大学城齐鲁
工业大学

(72) 发明人 邢殿香 石艳 谭学杰 刘耘

(51) Int. Cl.

C07C 251/88(2006. 01)

C07C 249/16(2006. 01)

权利要求书1页 说明书3页 附图4页

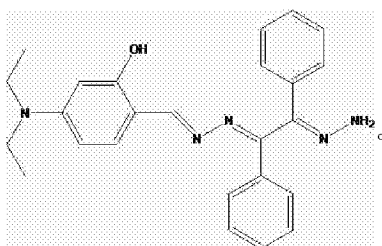
(54) 发明名称

苯偶酰二脲-N-单-(2-羟基-4-二乙氨基-1-甲酰基苯)的制备、结构和用途

(57) 摘要

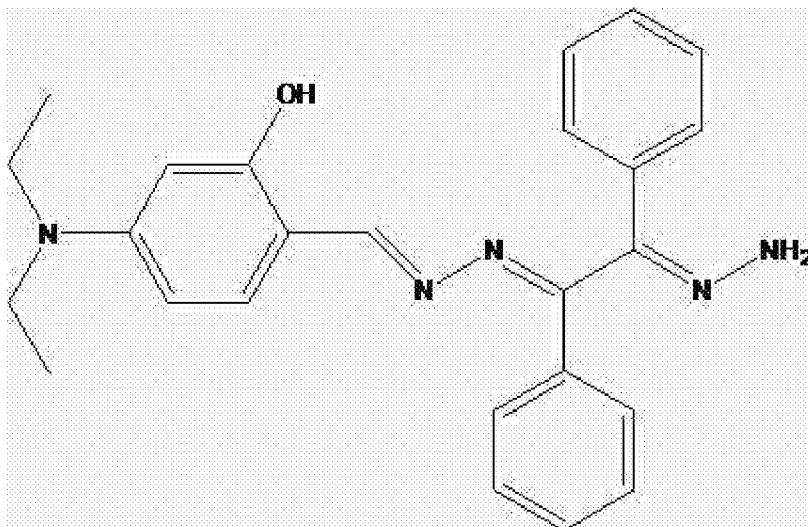
本发明的内容是合成了一种化合物,该化合物外观呈金黄色块状晶体,熔点 192.0-193.1℃,分子式 C₂₅H₂₇N₅O,化学名为:苯偶酰二脲-N-单-(2-羟基-4-二乙氨基-1-甲酰基

苯),结构如下:



其结晶为三斜晶系, P-1 空间群, a=9.304(4)Å, b=11.913(5)Å, c=12.154(5)Å, α=108.392(5)°, β=104.331(6)°, γ=107.769(6)°, V=1125.8(8)Å³, Z=2。该化合物制备方法简单,在 526.4nm 处具有很强的荧光性,并且对肺癌细胞具有较好的抑制效果(IC₅₀=73.0 μM)。

1. 一种化合物,外观呈金黄色块状晶体,熔点 192.0-193.1℃,分子式 $C_{25}H_{27}N_5O$,化学名为:苯偶酰二脒-N-单-(2-羟基-4-二乙氨基-1-甲酰基苯),结构如下:



,其结晶为三斜晶系,P-1 空间群, $a = 9.304(4) \text{ \AA}$, $b = 11.913(5) \text{ \AA}$, $c = 12.154(5) \text{ \AA}$, $\alpha = 108.392(5)^\circ$, $\beta = 104.331(6)^\circ$, $\gamma = 107.769(6)^\circ$, $V = 1125.8(8) \text{ \AA}^3$, $Z=2$ 。

2. 如权利要求 1 中所述化合物的合成方法,其特征在于:以二苯乙二酮脒和 4-二乙氨基水杨醛为原料,采用溶液合成或固相合成法,步骤如下:

1) 将二苯乙二酮脒和 4-二乙氨基水杨醛分别溶于合适的有机溶剂中,然后按一定的摩尔比混合,在一定的温度下搅拌反应一定时间,也可以不用有机溶剂,直接混合两种反应物,研磨反应;

2) 液相反应时,将得到的溶液采用一定的方法除去大部分溶剂,可得到粉末或结晶状物,即为目标产物,固相反应时,研磨一定时间可得目标产物;

3) 目标产物可以在合适的有机溶剂中重结晶以纯化产品。

3. 如权利要求 2 中的合成方法,其特征在于:所述反应溶剂或重结晶用有机溶剂选自:甲醇、乙酸乙酯、二氯甲烷、乙醇、乙腈、丙酮、氯仿、四氢呋喃。

4. 如权利要求 2 中的合成方法,其特征在于:所述二苯乙二酮脒和 4-二乙氨基水杨醛的反应摩尔比为 1:2 至 4:1。

5. 如权利要求 2 中的合成方法,其特征在于:所述反应温度为室温至加热回流。

6. 如权利要求 2 中的合成方法,其特征在于:所述反应时间为:0.5-12 小时。

7. 如权利要求 2 中的合成方法,其特征在于:所述除去溶剂的方法为自然挥发或常/减压蒸馏。

8. 如权利要求 1 中所述的化合物的用途,该用途基于其荧光性质。

9. 如权利要求 1 中所述化合物或其他药物学上可接受的盐在制备预防和/或治疗肿瘤药物中的应用,其特征在于:所述肿瘤为肺癌。

α , γ = 107.769 (6) °, V = 1125.8 (8) Å³, $Z=2$, 有关的 ¹H NMR 谱、¹³C NMR 谱分别见附图 1 和附图 2, 附图 3、附图 4 分别是该化合物的热椭球晶体结构图和晶体结构堆积图。

[0007] 2、合成方法。

[0008] 该化合物合成方法上的特征在于：以二苯乙二酮脲和 4-二乙氨基水杨醛为原料，采用溶液合成或固相合成法。步骤如下：

1) 将二苯乙二酮脲和 4-二乙氨基水杨醛分别溶于合适的有机溶剂中，然后按一定的摩尔比混合，在一定的温度下搅拌反应一定时间。也可以不用有机溶剂，直接混合两种反应物，研磨反应；

2) 液相反应时，将得到的溶液采用一定的方法除去大部分溶剂，可得到粉末或结晶状物，即为目标产物。固相反应时，研磨一定时间可得目标产物；

3) 目标产物可以在合适的有机溶剂中重结晶以纯化产品。

[0009] 优选的，上述反应溶剂或重结晶用有机溶剂选自：甲醇、乙酸乙酯、二氯甲烷、乙醇、乙腈、丙酮、氯仿、四氢呋喃。

[0010] 优选的，二苯乙二酮脲和 4-二乙氨基水杨醛的反应摩尔比为 1:2 至 4:1。

[0011] 优选的，所述反应温度为室温至加热回流。

[0012] 优选的，所述反应时间为：0.5-12 小时。

[0013] 优选的，所述除去溶剂的方法为自然挥发或常 / 减压蒸馏。

[0014] 本发明的有益效果是：能够以比较简单的步骤和反应物一步合成比较复杂的功能分子材料，并且分离方法简单。

[0015] 3、紫外和荧光性质。

[0016] 在 10⁻⁶ mol/L 乙醇溶液中测试本化合物的紫外光谱，发现其在 203, 273, 411nm 处有紫外吸收峰，(如附图 5 所示)；通过 Gaussian09 软件在 B3LPY/6-31+g (d) 基组下计算其紫外可见吸收光谱，计算结果见附图 6，计算所得谱图与实验结果吻合的很好(如最强吸收峰位于 186nm，与实验结果 203nm 相比仅相差 17nm；第二强峰为 395nm，与实验结果 411nm 仅相差 16nm)。

[0017] 在 10⁻⁵ mol/L 乙醇溶液中，测试本化合物的荧光性质，发现其在 526.4nm 处有强的荧光发射，荧光光谱见附图 7。

[0018] 4、体外抗肿瘤活性。

[0019] 将处于对数期生长的 A549 肺癌细胞，用 0.25% 胰酶消化细胞，使其成为单细胞，用含 10% 胎牛血清的 F12K 培养液制成浓度为 1.25 × 10⁷ 个 /L 的单细胞悬液，将细胞接种于 96 孔培养板中，每孔 200 μL (每孔 2.5 × 10³ 个细胞)。将 96 孔细胞培养板置于 CO₂ 培养箱中，在 37°C, 5%CO₂ 条件下，培养 48h。

[0020] 当孔内细胞长满(90% 满即可)时，按实验分组加入不同剂量的本西弗碱溶液(200 μL/ 孔)，使待测化合物的终浓度分别为 5 μM、10 μM、30 μM、50 μM、100 μM，每组设 3 个复孔，培养 96h。

[0021] 各个孔中分别加入 20 μL 浓度为 0.5g/L 的 MTT，继续培养 4h，使 MTT 还原为甲瓚(Formazan)。吸出全部上清液后，每孔加入 200 μL 的 DMSO，震荡 15min，使甲瓚充分溶解后，运用酶联免疫检测仪测定 490nm 处的吸光度(OD 值)。然后按照下式进行计算：

细胞抑制率 % = (对照组 OD 值 - 实验组 OD 值) / 对照组 OD 值 × 100%。

[0022] 测试结果表明,该西弗碱对肺癌细胞 A549 的 IC₅₀ (药物的半数抑制浓度) 为 73.0 μM, 这表明该化合物对肺癌细胞具有较好的抑制效果。

附图说明

[0023] 附图 1 是苯偶酰二脲 -N- 单 - (2- 羟基 -4- 二乙氨基 -1- 甲酰基苯) 的 ¹H NMR 谱图。

[0024] 附图 2 是苯偶酰二脲 -N- 单 - (2- 羟基 -4- 二乙氨基 -1- 甲酰基苯) 的 ¹³C NMR 谱图。

[0025] 附图 3 是苯偶酰二脲 -N- 单 - (2- 羟基 -4- 二乙氨基 -1- 甲酰基苯) 的晶体结构图, 椭球概率 30%。

[0026] 附图 4 是苯偶酰二脲 -N- 单 - (2- 羟基 -4- 二乙氨基 -1- 甲酰基苯) 的晶体结构堆积图, 沿 a 轴方向观察。

[0027] 附图 5 是苯偶酰二脲 -N- 单 - (2- 羟基 -4- 二乙氨基 -1- 甲酰基苯) 的紫外光谱图 (实验值, 10⁻⁶ mol/L 乙醇溶液)。

[0028] 附图 6 是苯偶酰二脲 -N- 单 - (2- 羟基 -4- 二乙氨基 -1- 甲酰基苯) 的紫外光谱图 (Gaussian 09 计算值, DFT 理论, B3LYP/6-31+G(d) 方法 / 基组)。

[0029] 附图 7 是苯偶酰二脲 -N- 单 - (2- 羟基 -4- 二乙氨基 -1- 甲酰基苯) 的荧光光谱图 (10⁻⁵ mol/L 乙醇溶液)。

具体实施方式

[0030] 为了更好的理解本发明内容, 下面通过一个具体实施例进一步说明本发明的技术方案。

[0031] 实施例 1。

[0032] 称取二苯乙二酮脲 0.2g (0.00084mol) 溶于 30mL 无水甲醇中, 加热搅拌至全部溶解, 加入 4- 二乙氨基水杨醛 0.16g (0.00084mol), 加热回流搅拌 6 小时, 然后过滤得到滤液, 置于烧杯中静置挥发, 可得大量晶体状沉淀, 将所得沉淀过滤后得初产品 (产率约为 42%), 此初产品可用乙醇重结晶, 得块状金黄色晶体, 即为 BDHMHDF 西弗碱。

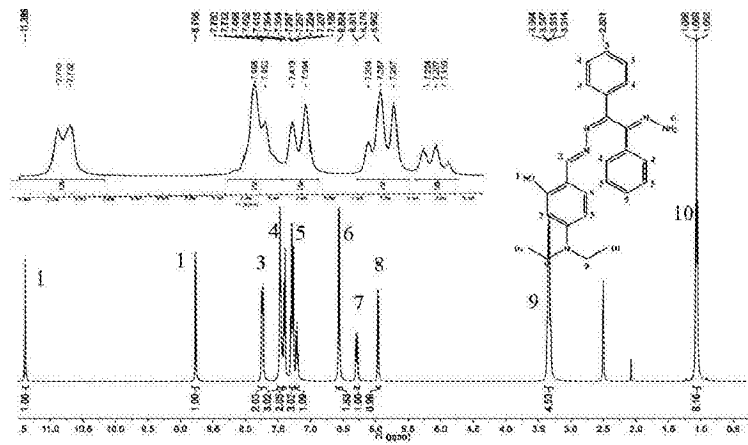


图 1

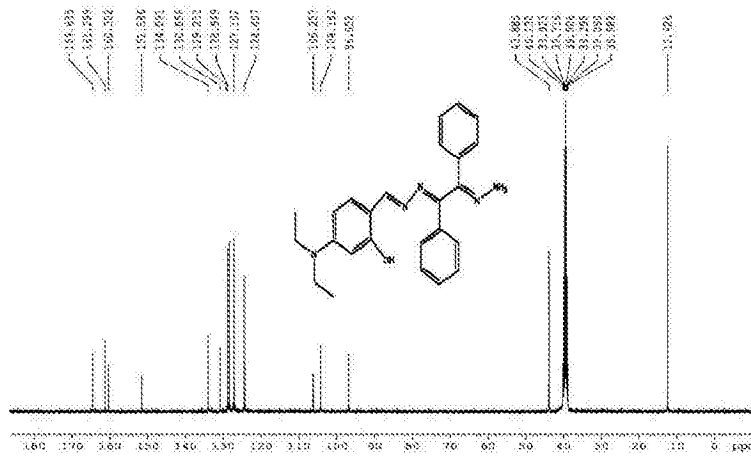


图 2

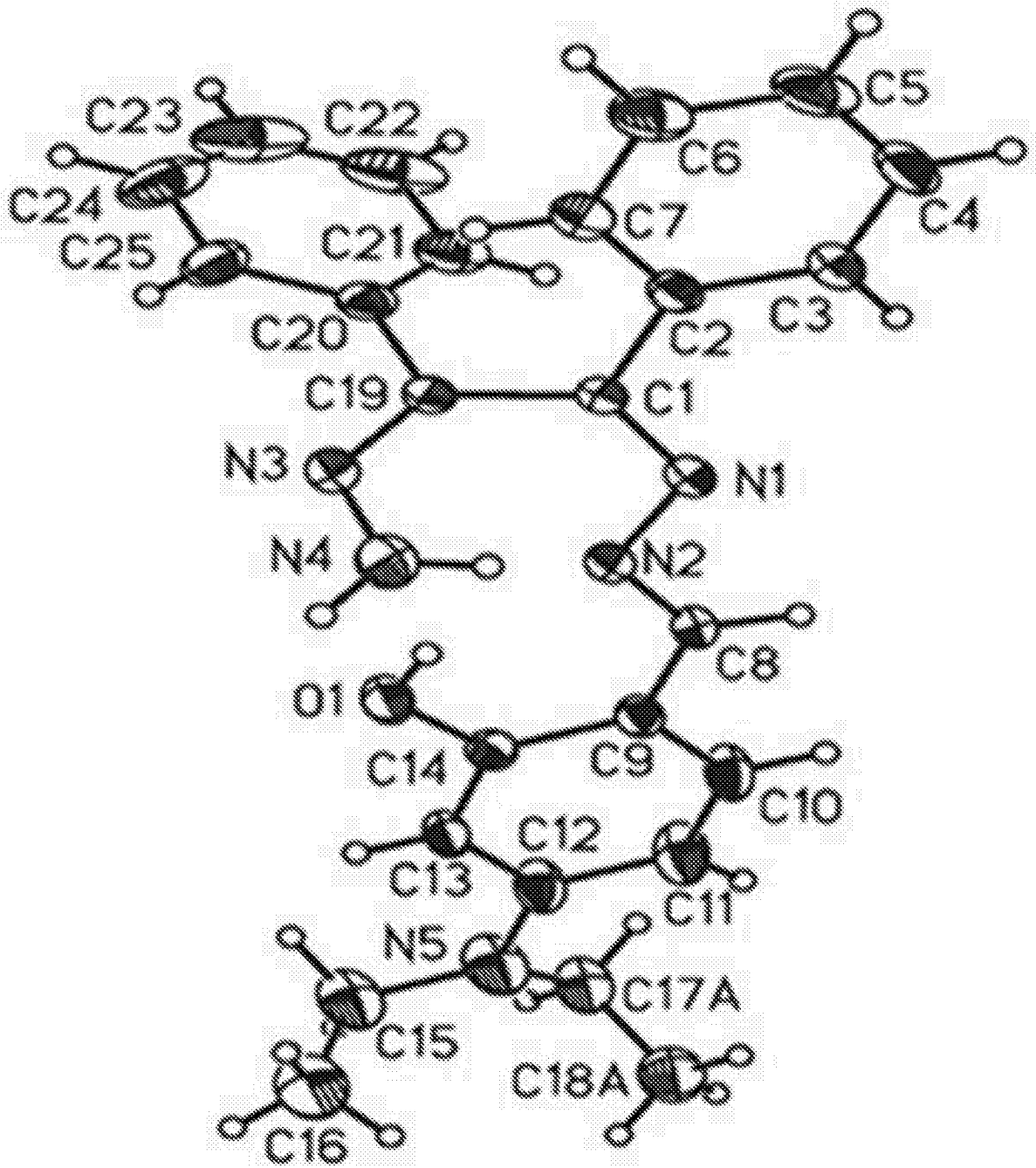


图 3

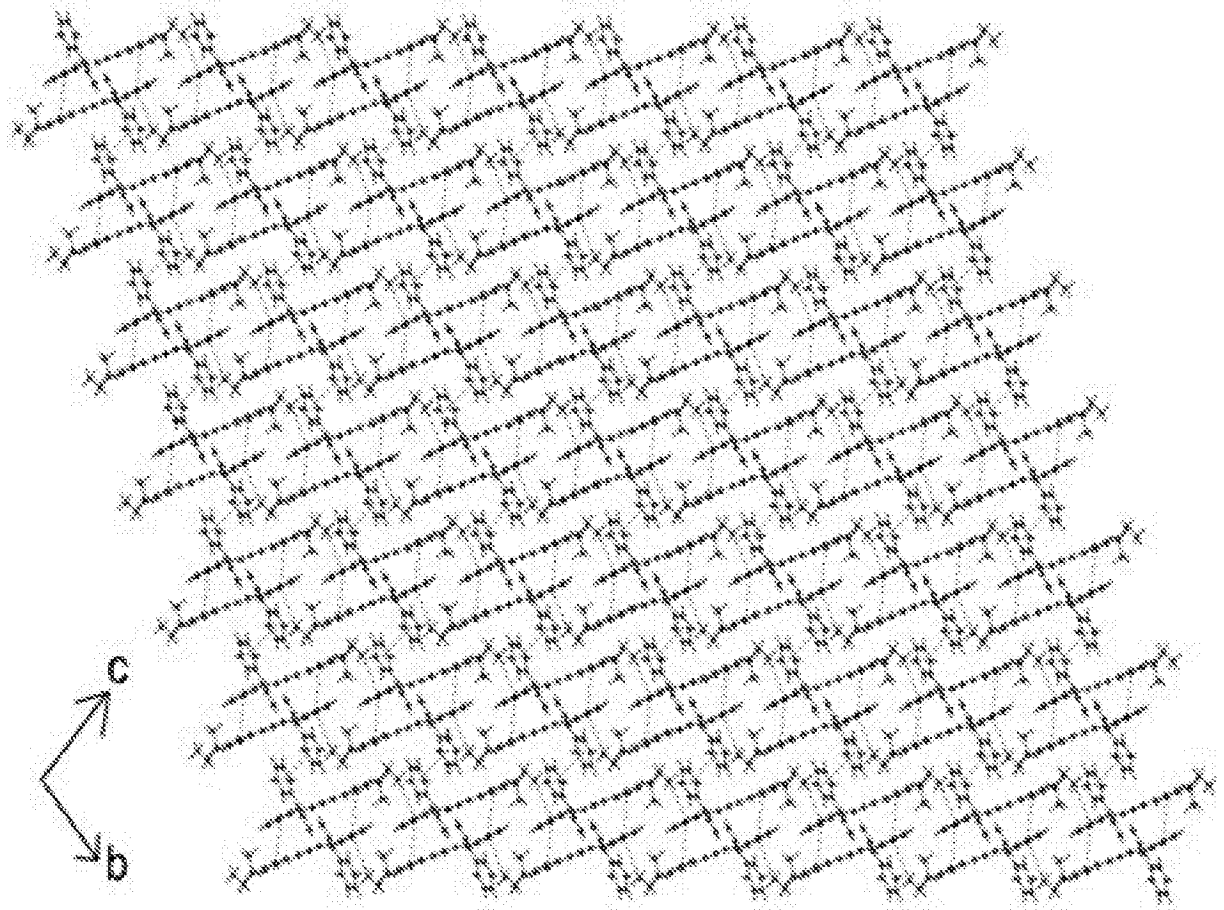


图 4

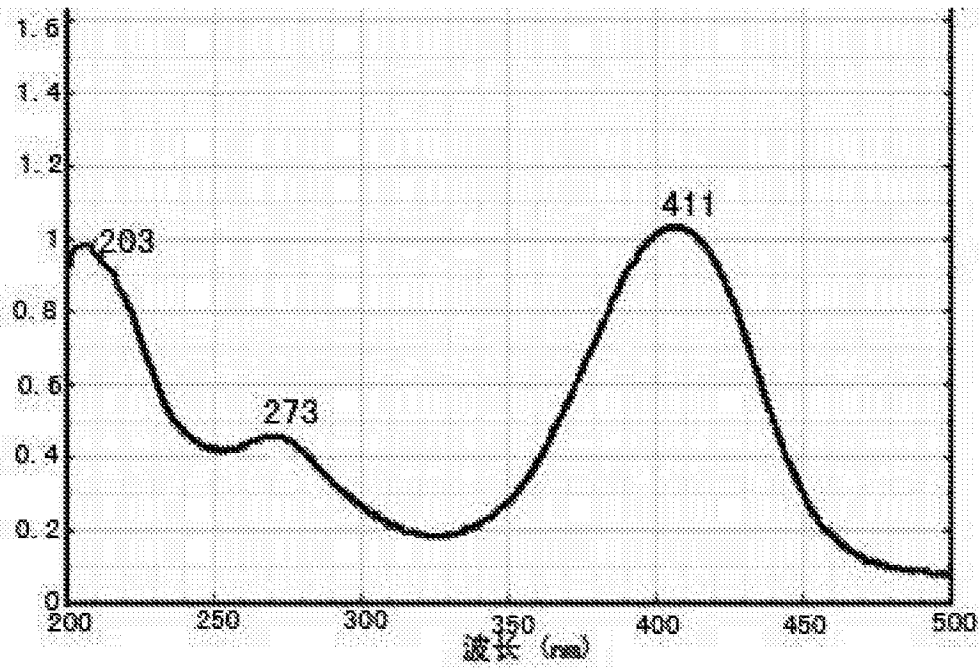


图 5

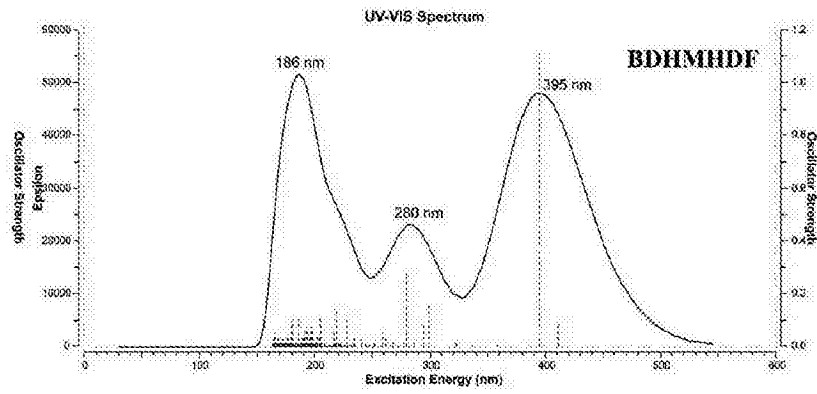


图 6

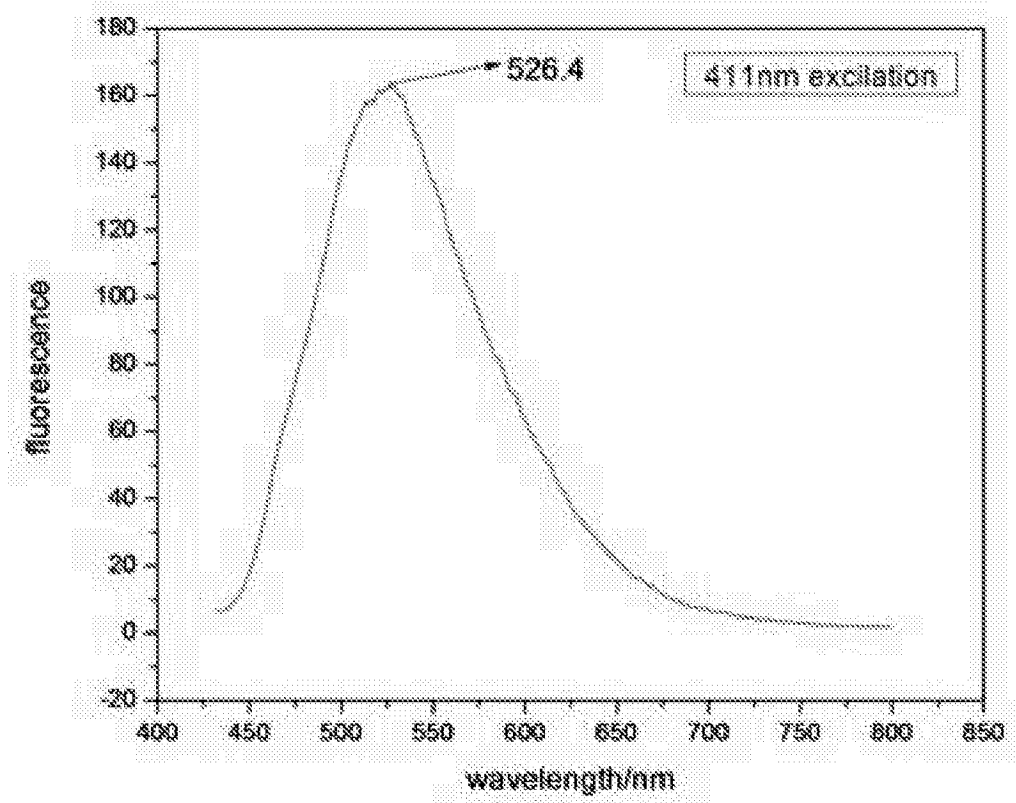


图 7